

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 050 069

21 Número de solicitud: 9201424

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 471/04, //A61K 31/505

C07D 261/20, (C07D 471/04

C07D 239/00, C07D 221/00)

12

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: 10.07.92

43 Fecha de publicación de la solicitud: 01.05.94

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
01.05.94

71 Solicitante/es: Vita-Invest, S.A.  
C. Fontsa, 12-14  
Sant Joan Despi, Barcelona, ES

72 Inventor/es: Marquillas Olondriz, Francisco;  
Bosch Rovira, Anna;  
Dalmases Barjoan, Pere y  
Caldero Ges, José María

74 Agente: Ponti Grau, Ignacio

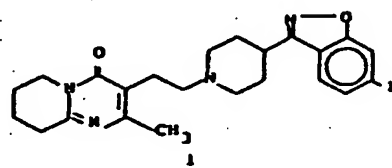
54 Título: Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona.

57 Resumen:

Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidi - no] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona.

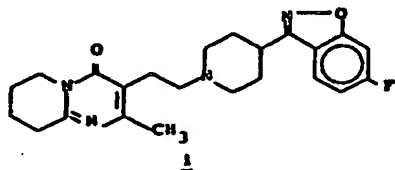
El procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - L, donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - alpirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzoil) piperidina, para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil) piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona, que por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino) metil] piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - alpirimidin - 4 - ona, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidino] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona. Se obtiene el compuesto 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il) piperidini] etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona, de fórmula I.

Dicho compuesto tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antiscóticas.



## DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona de fórmula 1.

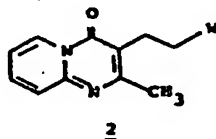


compuesto que tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antisicóticas.

## Antecedentes de la invención

En la literatura química se encuentra descritos procesos similares al primer paso de dicho procedimiento.

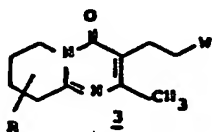
La patente ES 500814 describe la reacción entre 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - onas de fórmula 2, donde W es un grupo saliente, con 4 - benzilpiperidinas, así como con sus correspondientes oximas.



La patente ES 553419 describe la reacción de dichos compuestos de fórmula 2, donde W es un grupo saliente, con 3 - (4 - piperidil) - 1,2 - benzisoxazoles.

Fujita y col. (Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 1977, 29, 75 - 98, obtienen diversos derivados 2 con W = piperidino, morfolino y 1 - piperazinilos por reacción entre compuestos 2 con W = Cl, Br, OTs y las correspondientes piperidina, morfolina y piperazinas, respectivamente.

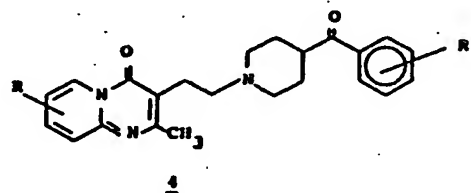
Dichos autores describen también la reacción de compuestos de fórmula 3, donde R = H y W = Cl con el mismo tipo de aminas mencionadas en el caso anterior para obtener compuestos 3 con W = piperidino, morfolino y 1 - piperazinilos.



En las patentes EP 453042 y EP 368388 se menciona la alquilación de oximas de 4 - benzilpiperidinas, así como de sus correspondientes 3 - (4 - piperidil) - 1,2 - benzisoxazoles, con

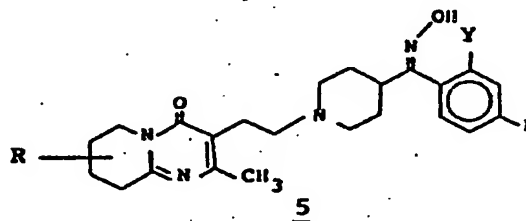
compuestos de estructura 3, donde W es un grupo saliente y R es un sustituyente distinto de hidrógeno.

Respecto al segundo paso del procedimiento objeto de la presente invención, en la patente ES 500814 se describe la reacción entre compuestos de estructura 4 e hidroclicloruro de hidroxilamina para dar las correspondientes oximas, pero



no se halla descrita para sus 6,7,8,9 - tetrahidro derivados correspondientes.

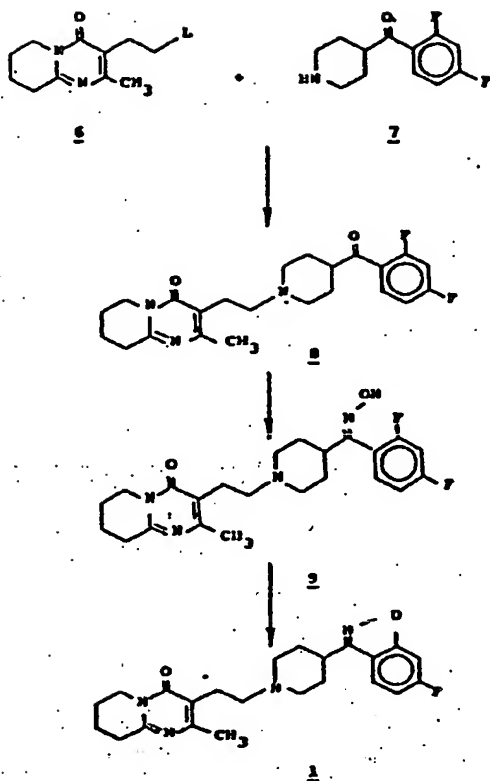
Finalmente, en las patentes EP 453042 y EP 368388 está descrita la etapa de ciclación de oximas a benzisoxazoles sobre compuestos de estructura 5, pero con R distinto de hidrógeno.



## Descripción de la invención

El procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 1, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - L 6, donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina 7 para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 8, que por reacción con hidroclicloruro de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 9, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 1.

El procedimiento sintético se puede esquematizar del siguiente modo:



La N - alquilación de 4 - (2,4 - difluorobenzoil) piperidina 7, con las 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - onas 6 se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, N - metilpiperidona o N,N - dimetilformamida en presencia de una base tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino y a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, preferentemente entre 70 y 90°C. Adicionalmente, se introduce yoduro potásico en el medio de reacción cuando L = Cl.

La oximación del compuesto obtenido 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidinoetil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 8 se lleva a cabo por reacción con hidroccloruro de hidroxilamina según los procedimientos clásicos (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry". J. March. 2ª Edición Pág. 825). Se utiliza preferentemente etanol como disolvente y un hidróxido alcalino tal como hidróxido potásico, una amina tal como piridina o una mezcla de ambos, como catalizador de la reacción, llevándose a cabo ésta a la temperatura de ebullición de la mezcla.

Finalmente, la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidinoetil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 9 a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidinoetil] - 2 - metil] - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

1 se realiza en un disolvente inerte y en presencia de una base apropiada como por ejemplo agua y un hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o bien tetrahidrofurano o dioxano y un hidruro o alcóxido alcalino. Se utiliza preferentemente agua e hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 50 y 120°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación los ejemplos prácticos:

#### Ejemplo 1

3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

Una mezcla de 18,8 g (0,2 mol) de 2 - aminopiridina, 38,4 g (0,3 mol) de acetilbutirolactona y 8 g de ácido polifosfórico se calienta, con agitación, a 160°C durante 10 horas. Se deja enfriar a 80°C y se añaden 200 mL de agua. Se agita a dicha temperatura hasta la total disolución del crudo de reacción. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se neutraliza con hidróxido sódico al 40%. La disolución acuosa obtenida se extrae en continuo con 250 mL de cloruro de metileno. El cloruro de metileno se concentra a mitad de volumen y se enfría a - 10°C. Precipita un sólido que se separa por filtración. Se obtienen 14,2 g; Rdto.: 34,8%; pf = 165,8 - 167,6°C. IR (pKBr): 3241 (t OH)/3081 (t CH ar)/2942, 2856 (t CH al)/1669 (t C = O)/1637 (t C = N)/1472/1044/777. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz): 8,8 - 8,9 (sc, 1H, ar)/7,8 - 7,9 (sc, 1H, ar)/7,5 - 7,6 (sc, 1H, ar)/7,2 - 7,3 (sc, 1H, ar)/4,7 (t, 1H, OH)/3,5 - 3,6 (d x t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)/2,5 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)/2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 2

3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona

5 g (0,0245 mol) de 3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona se disuelven en una mezcla de 25 mL de agua y 35 mL de etanol. Se añaden 1,3 g de Pd/c al 5% (50% humedad) y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica. Tras 5 horas de reacción (absorbe unos 1200 mL de H<sub>2</sub>) se filtra el catalizador a través de decalite. Se elimina el disolvente a vacío. El residuo se tritura por agitación en éter isopropílico. Se filtra y se seca al aire. Se obtienen 3,5 g; Rdto.: 68,7%; pf = 132,3 - 134,8°C. IR (pKBr): 3252 (t OH)/2942, 2867 (t CH al)/1648 (t C = O, t C = N)/1525/1044. HRMN (DMSO - d<sub>6</sub>, 200 MHz): 3,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,55 (sc, 1H, OH)/3,45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,6 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,7 - 1,9 (sc, 4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 3

3 - (2 - cloroetil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 6 (L = Cl).

A una disolución de 2 g (0,0096 mol) de 3 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona en 10 mL de cloruro de metileno, se le añaden 2,3 g (0,0193 mol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se concentra por destilación a vacío y el residuo se fracciona en carbonato sódico al 10% en agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico, se filtra y lleva a sequedad. El residuo sólido se tritura en heptano, se filtra y seca al aire. Se obtienen 1,4 g de producto; Rdto.: 64%. pf.: 75,7 - 79,8°C. IR (pKBr): 2955, 2900 (t CH al)/1638 (t C = O, t C = N)/1538. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,8 - 2,1 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 4

##### Ácido N - etoxicarbonilisonipeccótico

A una disolución de 50 g (0,3875 mol) de ácido isonipecótico en 500 mL de agua se añaden 50 g (0,4716 mol) de carbonato sódico. A continuación se añaden con agitación una disolución de 63 g (0,5806 mol) de cloroformiato de etilo en 600 mL de tolueno y la mezcla se agita vigorosamente durante 20 horas. Se deja reposar. Se separan las fases. La fase inorgánica se acidula con HCl (c) y se extrae con Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica resultante se seca con sulfato magnésico y se filtra. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo aceitoso se seca a vacío a 90°C. Tras enfriamiento, el producto cristaliza en el transcurso de varios días. Se obtienen 75,6 g; Rdto.: 97%. IR (film.evap.): 2700 - 3500 (t OH ácido)/1728 (t C = O ácido)/1675 (t C = O carbamato)/1434. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 11,3 (s, 1H, OH)/4,1 (sc, 4H, CH<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub> piper.)/2,2 - 3,2 (sc, 3H, piper.)/1,5 - 2,1 (sc, 4H, piper.)/1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 5

##### Cloruro del ácido N - etoxicarbonilisonipeccótico

Una disolución de 75,6 g de ácido N - etoxicarbonilisonipeccótico en 315 mL de cloruro de tionilo se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se destila el cloruro de tionilo a presión atmosférica y a continuación el residuo a 129°C/4 mmHg. Se obtienen 65,1 de producto; Rdto.: 78,8%. IR (film): 2955, 2855 (t, CH al)/1788 (t C = O COCl)/1694 (t C = O carbamato)/1433/1222/950/755.

#### Ejemplo 6

##### 4 - (2,4 - difluorobenzoil) - 1 - etoxicarbonilpiperidina

Una mezcla de 20,6 g (0,0938 mol) de cloruro de ácido N - etoxicarbonil isonipecótico, 77 mL (0,7855 mol) de 1,3 - difluorobenceno y 25 g (0,1873 mol) de tricloruro de aluminio se refluxe durante 2 horas. Se deja enfriar. El crudo de reacción se vierte sobre una mezcla de 40 g de hielo y 60 mL de agua. Se extrae con tres porciones de 50 mL de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico y se rotavapora. El residuo se destila a vacío (pe: 189°C/4 mmHg). Se obtienen 18,9 g; Rdto.: 67,8%. IR (film): 3066 (t CH ar)/2944, 2855 (t CH al)/1694 (t C = O cetona y carbamato)/1605, 1427 (t C = C ar)/1222/968. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,9 (sc, 1H, ar)/6,9 (sc, 2H, ar)/4,20 (sc, 2H, piper.)/4,15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O)/3,25 (sc, 1H, CHCO)/2,9 (sc, 2H, piper.)/1,9 (sc, 2H, piper.)/1,65 (sc, 2H, piper.)/1,25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 7

##### Clorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidina 7

Una mezcla de 23 g (0,0774 mol) de 4 - (2,4 - difluorobenzoil) - 1 - etoxicarbonilpiperidina y 245 mL de ácido clorhídrico concentrado se calienta, con agitación, a 100°C durante 10 horas. Transcurrido dicho tiempo, el crudo de reacción se deja enfriar y se lava con 3 porciones de 50 mL de cloruro de metileno. La fase acuosa se concentra por calefacción a vacío, se añaden 200 mL de isopropanol y se concentra de nuevo. Se añaden 200 mL más de isopropanol y se concentra una tercera vez. Finalmente se añaden 200 mL de isopropanol y se agita hasta la formación de un precipitado. El sólido se recoge por filtración. Se obtienen así 19,4 g de clorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidina; Rdto.: 96%. pf = 216 - 220°C. IR (pKBr): 2922, 2811, 2711, 2488 (t, N - H clorhidrato)/1688 (t C = O)/1605, 1494 (t C = C ar). HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 10,0 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>)/7,7 - 8,0 (sc, 1H, ar)/6,6 - 7,1 (sc, 2H, ar)/2,7 - 4,0 (sc, 5H, piper.)/1,6 - 2,2 (sc, 4H, piper.).

#### Ejemplo 8

##### Diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona 8.

Una mezcla de 29,2 g (0,1116 mol) de clorhidrato de 4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidina, 25,3 g (0,1117 mol) de 3 - (2 - cloroetil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirilo - [1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, 500 mL de acetonitrilo, 19,6 g (0,2333 mol) de bicarbonato sódico y 0,25 g (0,0015 mol) de IK se calienta a reflujo durante 10 horas. Finalizada la reacción, se añaden 200 mL de agua y se agita 30 min. La mezcla se extrae con 200 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica (superior) se separa y seca con sulfato magnésico anhidro. Se satura entonces con HCl (g) con enfriamiento externo (baño de hielo). El sólido formado se filtra y seca. Se obtienen 34,4 g de diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7, 8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona; Rdto.: 63,1%. pf > 270°C. IR(pKBr) 3377, 2944, 2511 (t NH clorhidrato)/1683 (t C = O)/1605 (t C = C ar): HRMN (D<sub>2</sub>O, 200 MHz): 7,85 - 8,0 (sc, 1H, ar)/7,05 - 7,2 (sc, 2H, ar)/4,0 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,85 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,65 (sc, 1H, CH)/3,2 - 3,35 (sc, 4H, piper.)/3,2 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,9 - 3,1 (sc, 2H, piper.)/2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,2 - 2,4 (sc, 2H, piper.)/1,8 - 2,1 (sc, 6, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (PM = 488,40):

#### % Calculado:

C - 56,56 H - 5,98 Cl - 14,52 F - 7,78 N - 8,60

#### % Hallado:

C - 56,49 H - 6,10 Cl - 14,48 F - 8,02 N - 8,52

#### Ejemplo 9

##### 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] pirimidin - 4 - ona 9.

Se mezcla una disolución de 7,0 g (0,0143 mol) de diclorhidrato de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzoil) - piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetra-

hidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 70 mL de piridina con otra de 5,4 g (0,0777 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 mL de etanol. A la disolución resultante se añaden 1,6 g (0,0286 mol) de hidróxido potásico y a continuación se refluxe durante 10 horas. Se lleva a sequedad por destilación a presión reducida. El residuo se fracciona en 100 mL de H<sub>2</sub>O y 100 mL de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 mL). Se seca con sulfato magnético anhidro y se lleva a sequedad. El residuo se recrystaliza de acetato de etilo. Se obtienen 4,7 g de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 76,2%. pf: 172-182°C. IR (pKBr): 2944, 2800 (t CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1538/966. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 NMz): 10,8 (sc, 1H, N-OH)/7,2 (sc, 1H, ar)/6,9 (sc, 2H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,1 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,8 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,7 (sc, 2H, piper.)/2,45 (sc, 3H, piper.)/2,2 (sc, 3H, CH<sub>3</sub>)/1,7-2,1 (sc, 10H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 430,50):

% Calculado: C-64,17 H-6,56 F-8,83 N-13,01  
% Hallado: C-64,32 H-6,42 F-8,71 N-13,12

#### Ejemplo 10

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 1.

A una suspensión de 40 mg (0,9166 mol) de hidruro sódico al 55% en aceite en 2 mL de THF se añaden 0,1089 g (0,2532 mol) de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y la mezcla se refluxe durante una hora. Se añaden 5 mL de agua y se extrae con 2 porciones de 10 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato magnético anhidro y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. Se obtiene 88 mg de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-

[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 84,7%. pf: 170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar)/2944, 2800 (t CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1527/1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7,70-7,77 (d x d, 1H, ar)/7,21-7,28 (d x d, 1H, ar)/7,0-7,1 (d x d x d, 1H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0-3,3 (sc, 3H, piper.)/2,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,75 (sc, 2H, piper.)/2,55 (sc, 2H, piper.)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,1 (sc, 4H, piper.)/1,9 (sc, 6H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410,49):

% Calculado: C-67,30 H-6,63 F-4,63 N-13,65  
% Hallado: C-67,16 H-6,70 F-4,57 N-13,72

#### Ejemplo 11

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 1.

1 g (0,0023 mol) de 3-[2-[4-[1-(2,4-difluorofenil)-1-(hidroximino)metil]piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se adiciona sobre una disolución de 1 g de KOH en 10 mL de agua. La mezcla se refluxe durante una hora. Se deja enfriar y se extrae con dos porciones de 10 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina a presión reducida. Se obtienen 0,75 g de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; Rdto.: 78,7%. pf=170°C. IR (pKBr): 3060 (t CH ar)/2944, 2800 (t CH al)/1650 (t C=O y t C=N)/1527/1122. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 HMz): 7,70-7,77 (d x d, 1H, ar)/7,21-7,28 (d x d, 1H, ar)/7,0-7,1 (d x d x d, 1H, ar)/3,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/3,0-3,3 (sc, 3H, piper.)/2,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)/2,75 (sc, 2H, piper.)/2,25 (sc, 2H, piper.)/2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)/2,1 (sc, 4H, piper.)/1,9 (sc, 6H, piper.).

Análisis elemental cuantitativo para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (PM = 410,49):

% Calculado: C-67,30 H-6,63 D-4,63 N-13,65  
% Hallado: C-67,42 H-6,59 D-4,68 N-13,60

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $Z - CH_2CH_2 - L$ , donde Z es el radical 2 - metil - 4 - oxo - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 3 - ilo y L un grupo saliente como halógeno o un alquil o arilsulfonilo, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina para dar la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil) - 1 - piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, que por reacción con hidrócloruro de hidroxilamina da la correspondiente oxima 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino) metil]piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, la cual se cicla en condiciones básicas a la 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido [1,2 - a]pirimidin - 4 - ona.

2. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la obtención de 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $Z - CH_2 - CH_2 - L$ , donde Z y L tienen el significado anteriormente descrito, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, N - metilpirrolidona o N,N - dimetilformamida, de preferencia acetonitrilo, en presencia de una base de elección entre un carbonato, bicarbonato o hidróxido alcalino de preferencia bicarbonato sódico y adicionalmente de ioduro potásico en caso de que  $L = Cl$ .

3. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]ona, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción entre el compuesto de fórmula  $Z - CH_2CH_2 - L$ , donde Z y L tienen el significado anteriormente descrito, con la 4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidina, se efectúa a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, cuando el disolvente elegido es

de bajo punto de ebullición tal como ocurre en el caso del cloruro de metileno o acetonitrilo, y preferentemente entre 50 y 80°C, cuando el disolvente es de alto punto de ebullición como en el caso de la N - metilpirrolidona o N,N - dimetilformamida.

4. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre la 3 - [2 - [4 - (2,4 - difluorobenzil)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona y el clorhidrato de hidroxilamina se lleva a cabo en un disolvente polar inerte tal como un alcohol de bajo peso molecular, de preferencia etanol, y en presencia de una base orgánica, tal como una amina terciaria o heterocíclica, de preferencia piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato o hidróxido alcalino, de preferencia hidróxido potásico o bien una mezcla de ambas, de preferencia una mezcla de piridina e hidróxido potásico y a la temperatura de reflujo de la mezcla.

5. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] - pirimidin - 4 - ona se lleva a cabo en un disolvente inerte prótico, de preferencia agua, en cuyo caso la reacción se efectúa en presencia de una base de elección entre un carbonato o un hidróxido alcalino, de preferencia hidróxido sódico o potásico, o bien en un disolvente inerte aprótico, en cuyo caso la base se elige entre un hidruro o un alcóxido alcalino, de preferencia hidruro sódico.

6. Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - [4 - (6 - fluoro - 1,2 - benzisoxazol - 3 - il)piperidino]etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclación de 3 - [2 - [4 - [1 - (2,4 - difluorofenil) - 1 - (hidroximino)metil]piperidino] - etil] - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a] - pirimidin - 4 - ona se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C, de preferencia la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 050 069

⑫ N.º solicitud: 9201424

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.92

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 471/04 // A61K 31/505, C07D 261/20, (C07D 471/04, 239:00, 221:00)

## DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ES-A-8705881 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
Y	EP-A-368388 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
Y	EP-A-453042 (JANSSEN PHARMACEUTICA) * Todo el documento *	1-6
A	EP-A-110435 (JANSSEN PHARMACEUTICA)	1-6
<b>Categoría de los documentos citados</b> X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica  O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
<b>El presente informe ha sido realizado</b> <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones n.º:		
Fecha de realización del informe 23.03.94	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/1

BEST AVAILABLE COPY